

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BYDUREON 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 2 mg Exenatide.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension.

Pulver: steriles weißes bis cremefarbenes Pulver.

Lösungsmittel: sterile klare, farblose bis leicht gelbliche bzw. leicht bräunliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

BYDUREON ist angezeigt zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus in Kombination mit

- Metformin
- Sulfonylharnstoff
- Thiazolidindionen
- Metformin und Sulfonylharnstoff
- Metformin und Thiazolidindionen

bei erwachsenen Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg Exenatide 1 x wöchentlich.

Bei Patienten, die von Exenatide 2 x täglich (BYETTA) auf BYDUREON wechseln, können vorübergehende Blutzuckererhöhungen auftreten, die sich üblicherweise innerhalb von zwei Wochen nach Therapiebeginn normalisieren.

Wenn BYDUREON zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin und/oder einem Thiazolidindion angewendet wird, kann die Dosis von Metformin und/oder dem Thiazolidindion unverändert bleiben. Wird BYDUREON zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff gegeben, sollte eine Verringerung der Sulfonylharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

BYDUREON sollte 1 x wöchentlich am gleichen Wochentag gegeben werden. Wenn nötig, kann der Tag der wöchentlichen Gabe gewechselt werden, sofern die nächste Dosis mindestens einen Tag (24 Stunden) später gegeben wird. BYDUREON kann zu jeder Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden.

Falls eine Injektion versäumt wurde, sollte sie sobald wie möglich nachgeholt werden. Danach kann der Patient seinen gewohnten wöchentlichen Applikationsrhythmus wieder aufnehmen. Zwei Injektionen dürfen nicht am gleichen Tag gegeben werden.

Die Anwendung von BYDUREON erfordert keine zusätzliche Blutzuckermessung durch den Patienten. Allerdings kann eine Kontrolle des Blutzuckers durch den Patienten notwendig werden, um die Sulfonylharnstoffdosis anzupassen.

Wenn nach dem Absetzen von BYDUREON eine andere Diabetes-Therapie begonnen wird, so ist die verlängerte Freisetzung von BYDUREON zu beachten (siehe Abschnitt 5.2).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter erforderlich. Da sich allerdings die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter verschlechtert, muss auf die Nierenfunktion des Patienten geachtet werden (siehe Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion). Bei Patienten > 75 Jahren ist die klinische Erfahrung sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50 - 80 ml/min) ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 - 50 ml/min) ist die klinische Erfahrung sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung von BYDUREON wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

BYDUREON wird bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Exenatide bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2). Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

BYDUREON wird vom Patienten selbst appliziert. Jedes Einzeldosis-Set darf nur von einer Person benutzt werden und ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Eine angemessene Übung wird allen Personen empfohlen, die keinen Heilberuf ausüben und das Arzneimittel anwenden sollen. Die „Bedienungsanleitung für den Anwender“, die dem Umkarton beiliegt, muss vom Patienten sorgfältig befolgt werden.

Unmittelbar nachdem das Pulver im Lösungsmittel suspendiert wurde, ist jede Dosis als subkutane Injektion in Abdomen, Oberschenkel oder die Rückseite des Oberarms zu geben.

Die Anweisungen zum Suspendieren des Arzneimittels vor der Anwendung finden sich im Abschnitt 6.6 und in der „Bedienungsanleitung für den Anwender“.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

BYDUREON darf nicht bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose eingesetzt werden.

BYDUREON darf nicht als intravenöse oder intramuskuläre Injektion angewendet werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

Nierenfunktionsstörung

Bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vergrößerten Einzeldosen von Exenatide 2 x täglich Häufigkeit und Schweregrad gastrointestinaler Nebenwirkungen. BYDUREON wird bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht empfohlen. Die klinische Erfahrung bei Patienten mit einer mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion ist sehr begrenzt und die Anwendung von BYDUREON ebenfalls nicht empfohlen.

Es gibt mit Exenatide seltene Spontanberichte über Veränderungen der Nierenfunktion, diese beinhalten eine Erhöhung der Serumkreatininwerte, eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion, eine Verschlechterung eines chronischen Nierenversagens sowie ein akutes Nierenversagen, das in manchen Fällen eine Hämodialyse erforderlich machte. Einige dieser Ereignisse traten bei Patienten auf, die gleichzeitig andere Vorkommnisse mit Auswirkung auf den Flüssigkeitshaushalt erlitten; dazu zählten Übelkeit, Erbrechen, und/oder Diarrhoe und/oder die Gabe von Pharmaka, die bekanntermaßen die Nierenfunktion/den Flüssigkeitshaushalt beeinflussen. Die gleichzeitig gegebenen Substanzen beinhalteten ACE-Hemmer, Angiotensin II Rezeptorenblocker, nichtsteroidale Antiphlogistika und Diuretika. Die beobachteten Änderungen der Nierenfunktion waren unter einer symptomatischen Behandlung und nach Absetzen der potentiell das Ereignis auslösenden Substanzen, einschließlich Exenatide, reversibel.

Schwere gastrointestinale Erkrankungen

BYDUREON wurde bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, wie Gastroparese, nicht untersucht. Die Behandlung ist häufig mit gastrointestinalen Nebenwirkungen, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, verbunden. Deshalb wird die Anwendung von BYDUREON bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen nicht empfohlen.

Akute Pankreatitis

Selten wurde spontan über eine akute Pankreatitis berichtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis (andauernde, schwere abdominale Schmerzen) informiert werden. Ein Abklingen der Pankreatitis bei einer symptomatischen Behandlung wurde beobachtet, in sehr seltenen Fällen aber wurden nekrotisierende oder hämorrhagische Pankreatitis und/oder Todesfälle berichtet. Besteht Verdacht auf Pankreatitis, müssen BYDUREON und andere möglicherweise auslösende Arzneimittel abgesetzt werden. Ist eine Pankreatitis diagnostiziert worden, darf die BYDUREON-Behandlung nicht wieder aufgenommen werden.

Begleitmedikation

Die gleichzeitige Gabe von BYDUREON mit Insulin, D-Phenylalanin-Derivaten (Glinide), alpha-Glucosidasehemmern, Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren oder anderen GLP-1 Rezeptoragonisten wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Gabe von BYDUREON und Exenatide 2 x täglich (BYETTA) wurde nicht untersucht und kann nicht empfohlen werden.

Hypoglykämie

Wenn BYDUREON in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegeben wurde, war in klinischen Studien das Risiko einer Hypoglykämie erhöht. In klinischen Studien hatten Patienten mit einer leichten Einschränkung der Nierenfunktion, die in Kombination mit Sulfonylharnstoff behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion eine erhöhte Hypoglykämie-Inzidenz. Um das mit der gleichzeitigen Gabe von Sulfonylharnstoff verbundene Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, muss eine Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden.

Rascher Gewichtsverlust

Rascher Gewichtsverlust von mehr als 1,5 kg wöchentlich wurde von mit Exenatide behandelten Patienten berichtet. Ein derartig rascher Gewichtsverlust kann schädliche Folgen haben.

Wechselwirkung mit Warfarin

Bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin und Exenatide gibt es Berichte über eine Erhöhung der Thromboplastinzeit, teilweise mit erhöhter Blutungsneigung (siehe Abschnitt 4.5).

Absetzen der Behandlung

Nach Ende der Behandlung kann die Wirkung von BYDUREON andauern, da die abnehmenden Exenatide-Plasmaspiegel 10 Wochen lang nachweisbar sind. Dies muss bei Gabe und Dosierung anderer Arzneimittel berücksichtigt werden, da Nebenwirkungen bestehen bleiben können und die Wirksamkeit zumindest teilweise andauert, bis die Exenatide-Spiegel zurückgegangen sind.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Ergebnisse einer Studie mit Paracetamol als Marker der Magenentleerung deuten darauf hin, dass der Effekt von BYDUREON, die Magenentleerung zu verzögern, gering ist und nicht zu erwarten ist, dass sich Rate und Ausmaß der Absorption von oral gegebener Begleitmedikation klinisch signifikant verringert. Daher ist keine Dosisanpassung bei Arzneimitteln erforderlich, die empfindlich auf eine verzögerte Magenentleerung reagieren.

Wenn nach 14-wöchiger BYDUREON-Therapie 1.000 mg Paracetamol nüchtern oder zusammen mit einer Mahlzeit gegeben wurden, war keine signifikante Änderung der Bioverfügbarkeit (AUC) von Paracetamol zu beobachten. $C_{\max}$ von Paracetamol war um 16 % (nüchtern) bzw. 5 % (nicht nüchtern) verringert; $t_{\max}$ erhöhte sich im Kontrollzeitraum von 1 Stunde auf 1,4 Stunde (nüchtern) bzw. 1,3 Stunde (nicht nüchtern).

Sulfonylharnstoffe

Da eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen das Risiko von Hypoglykämien erhöht, kann eine Dosisanpassung des Sulfonylharnstoffs erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die folgenden Wechselwirkungsstudien wurden mit 10 µg Exenatide 2 x täglich und nicht mit Exenatide 1 x wöchentlich durchgeführt.

Die Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A(HMG-CoA)-Reduktase-Hemmer

Wenn Exenatide 2 x täglich zusammen mit einer Einzeldosis Lovastatin (40 mg) gegeben wurde, waren im Vergleich zu alleiniger Lovastatin-Gabe AUC und $C_{\max}$ für Lovastatin um etwa 40 % bzw. 28 % verringert und $T_{\max}$ um 4 Stunden verzögert. Während 30-wöchiger placebokontrollierter klinischer Prüfungen mit Exenatide 2 x täglich war die gleichzeitige Gabe von Exenatide und HMG-CoA-Reduktase-Hemmern nicht mit einheitlichen Veränderungen der Blutfettwerte verbunden (siehe Abschnitt 5.1). Eine automatische Dosisanpassung ist nicht erforderlich, aber die Blutfettwerte sollten in geeigneten Abständen kontrolliert werden.

Warfarin

Wenn Warfarin etwa 35 min nach Exenatide 2 x täglich gegeben wurde, war eine $t_{\max}$ -Verschiebung von etwa 2 h zu beobachten. Es wurde keine klinisch relevante Veränderung von $C_{\max}$ oder AUC beobachtet. Es wurden allerdings Fälle von erhöhter Thromboplastinzeit bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und Exenatide 2 x täglich berichtet. Bei Patienten, die mit Warfarin und/oder Cumarin-Derivaten behandelt werden, sollte daher während des Beginns der BYDUREON-Therapie die Thromboplastinzeit überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Digoxin, Lisinopril

In Interaktionsstudien von Exenatide 2 x täglich mit Digoxin und Lisinopril wurden keine klinisch relevanten Veränderungen von $C_{\max}$ oder AUC beobachtet, aber eine $t_{\max}$ -Verschiebung von etwa 2 h wurde beobachtet.

Ethinylestradiol und Levonorgestrel

Bei Gabe eines oralen Kombinationskontrazeptivums (30 µg Ethinylestradiol plus 150 µg Levonorgestrel) eine Stunde vor der Gabe von Exenatide 2 x täglich änderte sich weder für Ethinylestradiol noch für Levonorgestrel die Bioverfügbarkeit (AUC), $C_{\max}$ oder $C_{\min}$. Wurde das orale

Kontrazeptivum 35 Minuten nach Exenatide gegeben, änderte sich die Bioverfügbarkeit nicht, aber $C_{\max}$ von Ethinylestradiol wurde um 45 %, $C_{\max}$ von Levonorgestrel um 27 - 41 % verringert. Durch die verzögerte Magenentleerung kommt es zu einer Verschiebung von $t_{\max}$ um 2 - 4 Stunden. Der Rückgang von $C_{\max}$ hat nur begrenzte klinische Relevanz. Eine Dosisanpassung bei oralen Kontrazeptiva ist nicht erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund der langen Washout-Phase von BYDUREON müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der BYDUREON-Behandlung Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergreifen. BYDUREON ist mindestens 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abzusetzen.

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von BYDUREON während der Schwangerschaft vor. In Tierstudien zeigte sich eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. BYDUREON sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, hier ist die Anwendung von Insulin zu empfehlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Exenatide in die Muttermilch ausgeschieden wird. BYDUREON darf von stillenden Müttern nicht angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien beim Menschen durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Wird BYDUREON in Kombination mit Sulfonylharnstoff angewendet, müssen Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Hypoglykämievermeidung bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 5 % einer Behandlung mit BYDUREON) sind überwiegend gastrointestinaler Natur (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Verstopfung). Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Übelkeit, die zu Behandlungsbeginn auftrat und im Laufe der Behandlung abnahm. Außerdem kam es zu Reaktionen an der Injektionsstelle (Juckreiz, Hubbel, Rötung), Hypoglykämie (bei Kombination mit einem Sulfonylharnstoff) und Kopfschmerzen. Die Nebenwirkungen von BYDUREON waren meist leicht bis mäßig im Schweregrad.

Akute Pankreatitis und akutes Nierenversagen wurden nach der Markteinführung von Exenatide 2 x täglich selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle 1 enthält eine Zusammenfassung von Nebenwirkungen mit BYDUREON, die mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % auftraten.

Als Datenquellen dienen zwei placebokontrollierte Studien (über 10 und 15 Wochen) und 3 Studien, in denen BYDUREON entweder mit Exenatide 2 x täglich (über 30 Wochen), Sitagliptin und Pioglitazon (über 26 Wochen) und Insulin glargin (über 26 Wochen) verglichen wurde. Die begleitende Behandlung umfasste Diät und Bewegung, Metformin, einen Sulfonylharnstoff, ein Thiazolidindion oder eine Kombination oraler Antidiabetika.

Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung von Exenatide 2 x täglich und in klinischen Studien beobachtet wurden und die nicht die Häufigkeitsschwelle von $\geq 1\%$ bei BYDUREON erreichten, werden in Tabelle 2 aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend in MedDRA Terminologie nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Patienten-Häufigkeit ist definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1: Häufigkeit von BYDUREON-Nebenwirkungen mit einer Inzidenz von $\geq 1\%$ in klinischen Prüfungen. Gesamt n=592, (Patienten in Kombinationsbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff n=135)

Sehr häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hypoglykämie (mit einem Sulfonylharnstoff) ¹	Verminderter Appetit ¹
Erkrankungen des Nervensystems	
	Schwindel ¹
	Kopfschmerzen ¹
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Verstopfung	Meteorismus
Durchfall ¹	Abdominale Beschwerden ¹
Übelkeit ¹	Dyspepsie ¹
Erbrechen ¹	Aufstoßen
	Blähungen ¹
	Gastroösophagealer Reflux ¹
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Juckreiz an der Injektionsstelle	Müdigkeit ¹
	Rötung an der Injektionsstelle
	Ausschlag an der Injektionsstelle
	Schläfrigkeit

¹ Häufigkeit der Nebenwirkung entsprach der Exenatide 2 x täglich Behandlungsgruppe

Tabelle 2: Nachfolgend sind die Nebenwirkungen gelistet, die nach der Markteinführung von Exenatide 2 x täglich und in klinischen Studien beobachtet wurden, die aber mit BYDUREON nicht mit einer Inzidenz von ≥ 1 % beobachtet wurden:

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems			
			Anaphylaktische Reaktion ²
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
		Dehydration, üblicherweise zusammen mit Übelkeit, Erbrechen und/oder Durchfall. ²	
Erkrankungen des Nervensystems			
	Geschmacksstörung ²		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
	Akute Pankreatitis (Siehe Abschnitt 4.4). ^{1 3}		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Vermehrtes Schwitzen ¹		Makulöses oder papulöses Exanthem ² ,	
		Juckreiz und/oder Urtikaria ² ,	
		Angioneurotisches Ödem ²	
		Haarausfall ² ,	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
		Veränderte Nierenfunktion, einschließlich akutem Nierenversagen, Verschlechterung eines chronischen Nierenversagens, Beeinträchtigung der Nierenfunktion, erhöhtem Serumkreatinin ² (siehe Abschnitt 4.4).	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Schwäche ¹			
Gefühl der inneren Unruhe ¹			
Untersuchungen			
		Erhöhte Thromboplastinzeit bei gleichzeitiger Warfarin-Gabe, teilweise Berichte über Blutungen (siehe Abschnitt 4.4). ²	

¹ Häufigkeitsangabe beruht auf Studiendaten mit Exenatide 2 x täglich

² Häufigkeitsangabe beruht auf Spontanmeldungen mit Exenatide 2 x täglich

³ Ereignisse traten in allen Behandlungsgruppen gelegentlich auf.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Die Häufigkeit von Hypoglykämie war erhöht, wenn BYDUREON in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff verwendet wurde (15,9 % versus 2,2 %) (siehe Abschnitt 4.4). Um das Risiko des Auftretens einer Hypoglykämie im Zusammenhang mit der Anwendung eines Sulfonylharnstoffs zu reduzieren, kann eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffs erwogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bei Patienten, die zusätzlich Metformin erhielten, wurden signifikant weniger Hypoglykämien unter BYDUREON als unter Insulin glargin beobachtet (3 % gegenüber 19 %), dies galt ebenso bei Patienten, die Metformin und einen Sulfonylharnstoff erhielten (20 % gegenüber 42 %).

In allen Studien waren die meisten Hypoglykämien leicht (96,8 %, n = 32) und konnten durch orale Gabe von Kohlenhydraten behandelt werden. Es wurde von einem Patienten berichtet, der eine schwere Hypoglykämie mit einem Blutzuckerwert von 2,2 mmol/l zeigte. Der Patient verlangte Hilfe in Form einer oralen Gabe von Kohlenhydraten, wodurch die Stoffwechselentgleisung behoben werden konnte.

Übelkeit

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Übelkeit. Bei Patienten, die BYDUREON erhielten, berichteten im allgemeinen 20 % über zumindest ein Auftreten von Übelkeit verglichen mit 34 % der Patienten, die Exenatide 2 x täglich erhielten. Das Auftreten von Übelkeit war meist leicht bis mäßig. Bei den meisten Patienten, bei denen zunächst Übelkeit auftrat, nahmen Häufigkeit und Schweregrad unter fortgesetzter Behandlung ab.

Die Häufigkeit eines Studienabbruchs aufgrund von Nebenwirkungen während der 30-wöchigen kontrollierten Studie lag bei 6 % der mit BYDUREON behandelten Patienten und bei 5 % der mit Exenatide 2 x täglich behandelten Patienten. Die unerwünschten Ereignisse, die am häufigsten zu einem Studienabbruch führten, waren in beiden Studienarmen Übelkeit und Erbrechen. Wegen Übelkeit oder Erbrechen brachen < 1 % der mit BYDUREON behandelten Teilnehmer und 1 % der mit Exenatide 2 x täglich behandelten Teilnehmer die Studie ab.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle traten während der 6-monatigen Kontrollphase der Studien bei BYDUREON Patienten häufiger auf (etwa doppelt so häufig) wie bei mit Vergleichsprodukt behandelten Patienten. Diese Reaktionen waren üblicherweise gering ausgeprägt und führten normalerweise nicht zu einem Studienabbruch. Zur Linderung der Symptomatik konnten Patienten behandelt werden, während sie die BYDUREON-Behandlung fortsetzten. Weitere Injektionen sollten dann jede Woche an anderen Injektionsstellen verabreicht werden.

An der Injektionsstelle wurden in klinischen Studien sehr häufig kleine subkutane Hubbel beobachtet; dies ist eine bekannte Eigenschaft von Darreichungsformen mit Poly(glycolsäure-co-milchsäure) Polymermikrosphären. Die meisten Hubbel waren asymptomatisch, hatten keine Einfluss auf die Studienteilnahme und verschwanden nach 4 bis 8 Wochen.

Immunogenität

Entsprechend der potentiell immunogenen Eigenschaften von protein- und peptidhaltigen Arzneimitteln können Patienten aufgrund der Behandlung mit BYDUREON gegen Exenatide gerichtete Antikörper bilden. Bei den meisten Patienten, die Antikörper entwickelten, gingen die Antikörpertiter im Laufe der Zeit zurück.

Der Nachweis von Antikörpern (hohe oder niedrige Titer) ist beim einzelnen Patienten nicht prädiktiv für die glykämische Stoffwechselkontrolle.

In klinischen Studien mit BYDUREON zeigten etwa 45 % der Patienten bei Studienende einen niedrigen Titer von gegen Exenatide gerichteten Antikörpern. Der Prozentsatz von Antikörper-

positiven Patienten war in allen Studien in etwa gleich. Das Ausmaß der glykämischen Stoffwechselkontrolle war im Allgemeinen vergleichbar zu der bei Patienten ohne Antikörpertiter. Durchschnittlich 12 % der Patienten in den Phase 3 Studien hatten höhere Antikörpertiter. Bei einem Teil dieser Patienten war eine glykämische Reaktion auf BYDUREON am Ende des kontrollierten Studienzeitraums nicht mehr gegeben. 2,6 % der Patienten mit höherem Antikörpertiter und 1,6 % der Patienten ohne Antikörpertiter zeigten keine Verbesserung der glykämischen Kontrolle.

Bei Patienten, die gegen Exenatide gerichtete Antikörper entwickelten, traten tendenziell mehr Reaktionen an der Injektionsstelle auf (z. B. Hautrötung und Jucken), aber sonst traten unerwünschte Ereignisse in vergleichbarer Art und Häufigkeit auf wie bei Patienten ohne gegen Exenatide gerichtete Antikörper.

Bei mit BYDUREON behandelten Patienten betrug die Häufigkeit von möglicherweise immunogenbedingten Reaktionen an der Injektionsstelle (meist Juckreiz mit oder ohne Exanthem) während der 30-wöchigen und zwei 26-wöchigen Studien 9 %. Diese Reaktionen wurden bei Antikörper-negativen Patienten seltener beobachtet (4 %) als bei Antikörper-positiven Patienten (13 %); die Häufigkeit war bei Patienten mit höheren Antikörpertitern erhöht.

Die Untersuchung antikörperpositiver Proben aus einer unkontrollierten Langzeitstudie ergab keine signifikante Kreuzreaktivität mit ähnlichen endogenen Peptiden (Glukagon oder GLP-1).

Rascher Gewichtsverlust

In einer 30-wöchigen Studie zeigten etwa 3 % (n = 4/148) der BYDUREON-behandelten Patienten über mindestens einen Zeitraum einen raschen Gewichtsverlust (dokumentierter Gewichtsverlust zwischen zwei aufeinanderfolgenden Studienvisiten von mehr als 1,5 kg wöchentlich).

4.9 Überdosierung

Zu den Anzeichen und Symptomen einer Überdosierung mit Exenatide (basierend auf klinischen Studien mit Exenatide 2 x täglich) können schwere Übelkeit, schweres Erbrechen und schnell sinkende Blutzuckerwerte gehören. Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene, unterstützende Behandlung einzuleiten, die sich an der klinischen Symptomatik des Patienten orientiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, andere Antidiabetika, exkl. Insuline, ATC-Code: A10BX04.

Wirkmechanismus

Exenatide ist ein Glukagon-like Peptide-1 (GLP-1) Rezeptoragonist und zeigt verschiedene antihyperglykämische Wirkungen des Glukagon-like Peptide-1 (GLP-1). Die Aminosäuresequenz von Exenatide ist teilweise mit der von humanem GLP-1 identisch. In *in vitro* Untersuchungen wurde für Exenatide gezeigt, dass es an den bekannten humanen GLP-1 Rezeptor bindet und ihn aktiviert. Zyklisches AMP und/oder andere intrazelluläre Signalbahnen vermitteln die Wirkung.

Exenatide erhöht glukoseabhängig die Sekretion von Insulin durch die Betazellen des Pankreas. Da die Blutzuckerkonzentration sinkt, geht die Insulinsekretion zurück. Wenn Exenatide in Kombination mit Metformin und/oder Thiazolidindion gegeben wird, wurde im Vergleich zu Metformin und/oder Thiazolidindion plus Placebo kein Anstieg der Hypoglykämieinzidenz beobachtet. Dies kann auf einen Glukose-abhängigen insulinotropen Mechanismus zurückgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4). Exenatide unterdrückt die Glukagon-Sekretion, die beim Typ 2 Diabetes bekanntermaßen unangemessen erhöht ist. Geringere Glukagon-Konzentrationen führen zu einer verminderten Glukoseabgabe der Leber. Exenatide beeinträchtigt jedoch nicht die normale Glukagon-Wirkung und die Wirkung anderer Hormone als Reaktion auf eine Hypoglykämie.

Exenatide verlangsamt die Magenentleerung und reduziert dadurch die Geschwindigkeit, in der mit der Nahrung aufgenommene Glukose in die Blutbahn gelangt.

Es wurde nachgewiesen, dass die Gabe von Exenatide die Nahrungsausnahme aufgrund eines verminderten Appetits und erhöhten Sättigungsgefühls reduziert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Exenatide verbessert bei Patienten mit Typ 2 Diabetes die glykämische Kontrolle mittels eines Langzeiteffekts durch Senkung sowohl des postprandialen als auch des Nüchternblutzuckers.

Anders als natürliches GLP-1 verfügt BYDUREON beim Menschen über ein pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil, das eine 1 x wöchentliche Gabe ermöglicht.

In einer pharmakodynamischen Studie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes (n=13) wurde eine Wiederherstellung der ersten Phase der Insulinsekretion und eine Verbesserung der zweiten Phase der Insulinsekretion als Antwort auf eine intravenöse Glukosebolusgabe nachgewiesen.

Klinische Wirksamkeit

Im Folgenden werden die Ergebnisse von klinischen Langzeitstudien mit BYDUREON beschrieben; in diese Studien waren 1628 Personen eingeschlossen (davon wurden 804 mit BYDUREON behandelt), 54 % Männer und 46 % Frauen, 281 Personen (davon 141 mit BYDUREON behandelt) waren ≥ 65 Jahre alt.

Glykämische Kontrolle

In zwei Studien wurde BYDUREON 2 mg 1 x wöchentlich verglichen mit Exenatide 2 x täglich 5 μg über 4 Wochen, gefolgt von Exenatide 2 x täglich 10 μg . Eine Studie dauerte 24 Wochen (n= 252) und die andere 30 Wochen (n= 295), gefolgt von einer offenen Verlängerung, in der alle Patienten mit BYDUREON 2 mg 1 x wöchentlich für weiterer 22 Wochen erhielten (n= 243). In beiden Studien waren Reduktionen des HbA_{1c} in beiden Behandlungsgruppen bereits bei der ersten HbA_{1c} Messung nach Behandlungsbeginn feststellbar (in Woche 4 oder 6).

BYDUREON führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion des HbA_{1c} verglichen mit Patienten, die Exenatide 2 x täglich (BYETTA) erhielten (Tabelle 3).

Eine klinisch relevante Wirkung der Behandlung mit BYDUREON und Exenatide 2 x täglich bezüglich des HbA_{1c} wurde unabhängig von der sonstigen antidiabetischen Therapie in beiden Studien beobachtet.

In den zwei Studien erreichten klinisch und statistisch signifikant mehr mit BYDUREON behandelte als mit Exenatide 2 x täglich behandelte Patienten eine Reduktion des HbA_{1c} auf $\leq 7\%$ oder $< 7\%$ ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,0001$).

Sowohl mit BYDUREON als auch mit Exenatide 2 x täglich behandelte Patienten erzielten eine Reduktion des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert, der Unterschied in den beiden Behandlungsarmen war nicht signifikant.

Eine weitere Reduktion des HbA_{1c} und ein anhaltender Gewichtsverlust wurden über mindestens 52 Wochen bei Patienten beobachtet, die sowohl die kontrollierte 30-wöchige Studie als auch die unkontrollierte Nachbeobachtungsperiode beendeten. Die auswertbaren Patienten, die von Exenatide 2 x täglich auf BYDUREON wechselten (n= 121), erreichten am Ende der 22-wöchigen Nachbeobachtungsperiode die gleiche Verbesserung des HbA_{1c} von $-2,0\%$ gegenüber dem initialen Ausgangswert wie die Patienten, die über 52 Wochen mit BYDUREON behandelt wurden.

Tabelle 3. Ergebnisse zweier Studien mit BYDUREON versus Exenatide 2 x täglich in Kombination allein mit Diät und Bewegung, Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Metformin und/oder Thiazolidindion („intent to treat“ Analyse).

24-wöchige Studie	BYDUREON 2 mg	Exenatide 10 µg 2 x täglich
N	129	123
Mittlerer HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,5	8,4
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SA)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Mittlere Differenz Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,67 (-0,94, -0,39)**	
Patienten (%), die HbA_{1c} < 7 % erreichten	58	30
Änderung des Nüchternblutzuckerspiegels (mmol/l) (± SA)	-1,4 (± 0,2)	-0,3 (±0,2)
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	97	94
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SA)	-2,3 (± 0,4)	-1,4 (± 0,4)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
30-wöchige Studie		
N	148	147
Mittlerer HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,3	8,3
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SA)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,33 (-0,54, -0,12)*	
Patienten (%) die HbA_{1c} ≤ 7 % erreichten	73	57
Änderung des Nüchternblutzuckerspiegels (mmol/l) (± SA)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	102	102
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SA)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SA = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall, * p<0,05, **p>0,0001

Es wurde eine 26-wöchige Studie durchgeführt, in der BYDUREON 2 mg mit Insulin glargin QD verglichen wurde. Die Behandlung mit BYDUREON zeigte eine überlegene Senkung des HbA_{1c} verglichen mit Insulin glargin. Im Vergleich zu der Behandlung mit Insulin glargin verringerte die Behandlung mit BYDUREON das Körpergewicht signifikant und war mit weniger hypoglykämischen Ereignissen verbunden (Tabelle 4).

Tabelle 4. Ergebnisse einer 26-wöchigen Studie mit BYDUREON versus Insulin glargin in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff („intent to treat“ Analyse).

	BYDUREON 2 mg	Insulin glargin¹
N	233	223
Mittlerer HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,3	8,3
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SA)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Mittlere Differenz Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
Patienten (%), die HbA_{1c} ≤ 7 % erreichten	62	54
Änderung des Nüchternblutzuckerspiegels (mmol/l) (± SA)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	91	91
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SA)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-4,05 (-4,57, -3,52)*	

SA = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall, * p<0,05, **p>0,0001

¹ Insulin glargin wurde entsprechend einer Glukosezielkonzentration von 4,0 – 5,5 mmol/l (72 – 100 mg/dl) dosiert. Zu Behandlungsbeginn betrug die mittlere Dosis von Insulin glargin 10,1 IE/Tag und stieg bei mit Insulin glargin behandelten Patienten auf 31,1 IE/Tag an.

In einer 26-wöchigen doppelblinden Studie wurde BYDUREON mit täglichen Höchstdosen von Sitagliptin und Pioglitazon verglichen, die Patienten nahmen begleitend Metformin ein. Alle Behandlungsgruppen zeigten eine signifikante Reduktion des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert. Bezüglich der HbA_{1c}-Änderung gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich BYDUREON sowohl gegenüber Sitagliptin als auch gegenüber Pioglitazone überlegen.

Mit BYDUREON wurde das Körpergewicht signifikant stärker reduziert als mit Sitagliptin. Bei mit Pioglitazon behandelten Patienten nahm das Körpergewicht zu (Tabelle 5).

Tabelle 5. Ergebnisse einer 26-wöchigen Studie mit BYDUREON versus Sitagliptin und versus Pioglitazon in Kombination mit Metformin („intent to treat“ Analyse).

	BYDUREON 2 mg	Sitagliptin 100 mg	Pioglitazon 45 mg
N	160	166	165
Mittlerer HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert	8,6	8,5	8,5
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SA)	-1,4 (±0,1)*	-0,8 (±0,1)*	-1,1 (±0,1)*
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen gegen Sitagliptin (95 % CI)	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen gegen Pioglitazon (95 % CI)	-0,32 (-0,57, -0,06)*		
Patienten (%) die HbA_{1c} ≤ 7 % erreichten	62	36	49
Änderung des Nüchternblutzuckerspiegels (mmol/l) (± SA)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Mittleres Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert	89	87	88
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SA)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen gegen Sitagliptin (95 % CI)	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen gegen Pioglitazon (95 % CI)	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SA = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall, * p<0,05, **p>0,0001

Körpergewicht

In allen Studien mit BYDUREON wurde eine Reduktion des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Diese Verringerung des Körpergewichts wurde bei mit BYDUREON behandelten Patienten unabhängig vom Auftreten von Übelkeit beobachtet; allerdings nahmen die Patienten, bei denen Übelkeit auftrat, stärker ab (mittlere Abnahme – 2,9 kg bis – 5,2 kg mit Übelkeit gegenüber – 2,2 kg bis – 2,9 kg ohne Übelkeit).

Der Anteil der Patienten, bei denen sowohl eine Reduktion des Körpergewichts als auch des HbA_{1c}-Werts auftrat, lag bei 70 bis 79 % (der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des HbA_{1c}-Werts lag bei 88 bis 96 %).

Plasma-/Serumglukose

Die Behandlung mit BYDUREON führte zu einer signifikanten Abnahme der Plasma-/Serumglukosekonzentrationen in nüchternem Zustand; diese Reduktionen wurden bereits nach 4 Wochen beobachtet. Zusätzlich wurde eine Abnahme der postprandialen Konzentrationen beobachtet. Die Verbesserungen der Nüchternplasmaglukose-Konzentrationen hielten über 52 Wochen an.

Betazellfunktion

Klinische Studien, in denen Messmethoden wie HOMA-B (*homeostasis model assessment for beta-cell function*) zum Einsatz kamen, lassen erkennen, dass BYDUREON die Funktion der Betazellen verbessert. Die Wirkung auf die Betazellfunktion hielt über 52 Wochen an.

Blutdruck

In BYDUREON Studien wurde eine Reduktion des systolischen Blutdrucks beobachtet (2,9 mmHg bis 4,7 mmHg). In der 30-wöchigen Studie im Vergleich zu Exenatide 2 x täglich kam es sowohl bei BYDUREON als auch bei Exenatide 2 x täglich zu einer signifikanten Senkung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zum Ausgangswert ($4,7 \pm 1,1$ mmHg bzw. $3,4 \pm 1,1$ mmHg). Die Verbesserung des Blutdrucks hielt über 52 Wochen an.

Nüchternblutfette

BYDUREON zeigt keine unerwünschten Wirkungen auf die Blutfettwerte.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat BYDUREON von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Absorptionscharakteristik von Exenatide spiegelt die Eigenschaften der retardierten Formulierung von BYDUREON wider. Sobald es im Kreislauf aufgenommen ist, wird Exenatide entsprechend seiner bekannten systemischen pharmakokinetischen Eigenschaften verteilt und ausgeschieden (wie in diesem Abschnitt beschrieben).

Absorption

Nach wöchentlichen Gaben von 2 mg BYDUREON lagen die mittleren Wirkstoffkonzentrationen innerhalb von 2 Wochen oberhalb der minimal wirksamen Konzentrationen (~ 50 pg/ml) und die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen stiegen über 6 bis 7 Wochen langsam an. Im Folgenden wurden Exenatide-Konzentrationen von etwa 300 pg/ml erreicht, die das Erreichen des Steady-state anzeigten. Steady-state Wirkstoffkonzentrationen werden während des einwöchigen Dosierungsintervalls zwischen den Einzelgaben aufrecht erhalten und es zeigen sich minimale Abweichungen (Spitzen- und Tiefstwerte) von dieser durchschnittlichen therapeutischen Konzentration.

Verteilung

Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Exenatide nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis beträgt 28 l.

Metabolismus und Ausscheidung

Nichtklinische Studien haben gezeigt, dass Exenatide hauptsächlich durch glomeruläre Filtration mit anschließender Proteolyse ausgeschieden wird. Die mittlere scheinbare Clearance von Exenatide beträgt 9 l/h. Diese pharmakokinetischen Eigenschaften von Exenatide sind dosisunabhängig. Etwa 10 Wochen nach dem Absetzen von BYDUREON fielen die mittleren Plasmakonzentrationen von Exenatide unter die Nachweisgrenze.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine pharmakokinetische Analyse bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die 2 mg BYDUREON erhielten, deutet darauf hin, dass es im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (N = 84) bei mäßiger Nierenfunktionsstörung (N = 10) zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit von etwa 74 % und bei leichter Nierenfunktionsstörung (N = 56) zu einem Anstieg von bis zu 23 % kommen kann (mediane Prädiktion in jeder Gruppe).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Pharmakokinetische Studien bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurden nicht durchgeführt. Exenatide wird hauptsächlich durch die Niere ausgeschieden, daher ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Blutkonzentration von Exenatide beeinflusst.

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Körpergewicht

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Körpergewicht haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Exenatide.

Ältere Patienten

Daten zu älteren Patienten liegen nur begrenzt vor, sie lassen allerdings auch bei einem fortgeschrittenen Alter bis zu etwa 75 Jahren keine markanten Veränderungen der Exenatide-Bioverfügbarkeit vermuten.

In einer Pharmakokinetik-Studie mit Exenatide 2 x täglich bei Typ 2 Diabetikern führte die Gabe von 10 µg Exenatide bei 15 älteren Personen zwischen 75 und 85 Jahren im Vergleich zu 15 Personen zwischen 45 und 65 Jahren zu einem mittleren Anstieg der Bioverfügbarkeit (AUC) um 36 %. Dies ist wahrscheinlich auf die reduzierte Nierenfunktion im höheren Alter zurückzuführen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

In einer Pharmakokinetik Studie mit Exenatide 2 x täglich wurde 13 Typ 2 Diabetikern zwischen 12 und 16 Jahren eine Einzeldosis von 5 µg Exenatide verabreicht. Es zeigte sich eine leichte Verringerung der mittleren AUC (16 % niedriger) und C_{max} (25 % niedriger) im Vergleich zu den bei Erwachsenen ermittelten Werten. Mit BYDUREON wurden keine pharmakokinetischen Studien bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die mit Exenatide 2 x täglich oder BYDUREON erhobenen präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer Karzinogenitätsstudie mit BYDUREON über 104 Wochen kam es bei Ratten zu einer statistisch signifikant erhöhten Inzidenz von C-Zelltumoren der Schilddrüse (Adenome und / oder Karzinome) in allen Dosierungen (das 1,4 – bis 26 – fache der klinischen Exposition mit BYDUREON beim Menschen). Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist derzeit unbekannt.

Tierstudien mit Exenatide ergaben keine Hinweise auf schädigende Wirkungen in Bezug auf die Fruchtbarkeit. Hohe Dosen von Exenatide hatten Auswirkungen auf das Skelett und verringerten das foetale und neonatale Wachstum.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Poly(glycolsäure-co-milchsäure)
Sucrose

Lösungsmittel

Carmellose-Natrium
Natriumchlorid
Polysorbat 20
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach der Zubereitung

Die Suspension muss unmittelbar injiziert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

Die Packung kann vor Anbruch bis zu 4 Wochen bei unter 30 °C gelagert werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver ist in eine 3 ml Durchstechflasche aus Typ I Glas abgefüllt, die mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen und einem Aluminiumsiegel mit abnehmbarem Schnappdeckel aus Kunststoff verschlossen ist.

Das Lösungsmittel ist in eine 1,5 ml Fertigspritze aus Typ 1 Glas abgefüllt, die mit einer Bromobutyl-Gummikappe und einem Gummistopfen verschlossen ist.

Jedes Einzeldosis-Set enthält eine Durchstechflasche mit 2 mg Exenatide, eine Fertigspritze mit 0,65 ml Lösungsmittel, ein Verbindungsstück für die Durchstechflasche und zwei Injektionsnadeln (davon eine als Ersatznadel).

Packungsgrößen zu 4 Einzeldosis-Sets und Mehrfachpackungen zu 3 x 4 Einzeldosis-Sets. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Patient muss angewiesen werden, die Spritze nach Gebrauch auf sichere Art zu entsorgen, wobei die Nadel nach jeder Injektion auf der Spritze verbleibt. Der Patient muss die Schutzkappe wieder auf die Nadel setzen. Der Patient muss keine Teile der Packung aufbewahren.

Das Lösungsmittel ist vor Gebrauch visuell zu prüfen. Das Lösungsmittel darf nur verwendet werden, wenn es klar und partikelfrei ist. Nach der Herstellung der Suspension darf BYDUREON nur angewendet werden, wenn die Mischung weiß bis cremefarben und getrübt ist.

BYDUREON muss unmittelbar nach Suspension des Pulvers im Lösungsmittel injiziert werden.

BYDUREON, das eingefroren war, darf nicht mehr verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/X/XX/XXX/XXX

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

TT Monat JJJJ

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG
Teichweg 3
35396 Gießen
Deutschland.

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten (wie in Version 15 Rev. 14 des Risikomanagement-Planes (RMP) vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. des Zulassungsantrags) und alle künftigen vom CHMP zugestimmten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist jeder aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächstfolgenden PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Kenntnisse erhalten werden, die eine Bedeutung haben könnten für die aktuelle Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risiko-Minimierung) erreicht wurde
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - 4 Einzeldosis-Sets

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BYDUREON 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Exenatide

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 2 mg Exenatide.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Pulver

Poly(glycolsäure-co-milchsäure)

Sucrose

Lösungsmittel

Carmellose-Natrium

Natriumchlorid

Polysorbat 20

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O

Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Jede Packung enthält 4 Einzeldosis-Sets.

1 Einzeldosis-Set enthält:

1 Durchstechflasche mit 2 mg Exenatide

1 Fertigspritze mit 0,65 ml Lösungsmittel

1 Verbindungsstück für die Durchstechflasche

2 Injektionsnadeln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage und Bedienungsanleitung für den Anwender beachten.

Subkutane Anwendung.

BYDUREON muss unmittelbar nach Suspension des Pulvers im Lösungsmittel injiziert werden.

1 x wöchentlich.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST
--

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Informieren Sie Ihren Apotheker, falls vor dem ersten Gebrauch die Packung geöffnet ist.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE
--

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Packung kann vor Anbruch bis zu 4 Wochen bei bis zu 30 °C gelagert werden.

Im Originalkarton aufbewahren, um Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/X/XX/XXX/XXX

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

BYDUREON

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - 3 x (4 Einzeldosis-Sets) – ohne Blue Box

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BYDUREON 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Exenatide

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 2 mg Exenatide.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Pulver

Poly(glycolsäure-co-milchsäure)

Sucrose

Lösungsmittel

Carmellose-Natrium

Natriumchlorid

Polysorbat 20

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O

Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Teil einer Mehrfach-Packung mit 3 x (4 Einzeldosis-Sets). Einzelverkauf nicht zulässig.

1 Einzeldosis-Set enthält:

1 Durchstechflasche mit 2 mg Exenatide

1 Fertigspritze mit 0,65 ml Lösungsmittel

1 Verbindungsstück für die Durchstechflasche

2 Injektionsnadeln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage und Bedienungsanleitung für den Anwender beachten.

Subkutane Anwendung.

BYDUREON muss unmittelbar nach Suspension des Pulvers im Lösungsmittel injiziert werden.

1 x wöchentlich

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Informieren Sie Ihren Apotheker, falls vor dem ersten Gebrauch die Packung geöffnet ist.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Packung kann vor Anbruch bis zu 4 Wochen bei bis zu 30 °C gelagert werden.

Im Originalkarton aufbewahren, um Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/X/XX/XXX/XXX

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

BYDUREON

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON der Mehrfachpackung mit 3 x (4 Einzeldosis-Sets) – mit Blue Box

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BYDUREON 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Exenatide

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 2 mg Exenatide.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Pulver

Poly(glycolsäure-co-milchsäure)

Sucrose

Lösungsmittel

Carmellose-Natrium

Natriumchlorid

Polysorbat 20

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O

Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Mehrfach-Packung mit 3 x (4 Einzeldosis-Sets). Einzelverkauf nicht zulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage und Bedienungsanleitung für den Anwender beachten.

Subkutane Anwendung.

BYDUREON muss unmittelbar nach Suspension des Pulvers im Lösungsmittel injiziert werden.

1 x wöchentlich

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Informieren Sie Ihren Apotheker, falls vor dem ersten Gebrauch die Packung geöffnet ist.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Packung kann vor Anbruch bis zu 4 Wochen bei bis zu 30 °C gelagert werden.

Im Originalkarton aufbewahren, um Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Eli Lilly Nederland B.V.

Grootslag 1-5, 3991 RA Houten

Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/X/XX/XXX/XXX

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

BYDUREON

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**Etikett der Durchstechflasche****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

BYDUREON 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Exenatide
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 mg

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
--

Etikett des Lösungsmittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lösungsmittel für BYDUREON

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,65 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

BYDUREON 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension (Exenatide)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist BYDUREON und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von BYDUREON beachten?
3. Wie ist BYDUREON anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist BYDUREON aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST BYDUREON UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

BYDUREON ist ein Arzneimittel zur Injektion, das zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung bei Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes angewendet wird.

BYDUREON wird in Kombination mit den folgenden Arzneimitteln zur Diabetesbehandlung eingesetzt: Metformin, Sulfonylharnstoffe und Thiazolidindione. Zusätzlich verschreibt Ihr Arzt Ihnen jetzt BYDUREON, das hilft, Ihren Blutzucker zu kontrollieren. Behalten Sie Ihren Diät- und Bewegungsplan bei.

Sie sind Diabetiker, weil Ihr Körper nicht genug Insulin produziert, um den Blutzuckerspiegel zu kontrollieren, oder weil Ihr Körper nicht in der Lage ist, das Insulin richtig zu nutzen. BYDUREON hilft Ihrem Körper, die Insulinproduktion bei hohen Blutzuckerspiegeln zu erhöhen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON BYDUREON BEACHTEN?

BYDUREON darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Exenatide oder einen der sonstigen Bestandteile von BYDUREON sind; diese sind in Abschnitt 6 gelistet.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von BYDUREON ist erforderlich,

- wenn Sie BYDUREON in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff anwenden, da eine Unterzuckerung (Hypoglykämie) auftreten kann. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob eines Ihrer Arzneimittel einen Sulfonylharnstoff enthält.
- BYDUREON darf nicht angewendet werden, wenn Sie Typ 1 Diabetes oder eine diabetische Ketoazidose haben.
- BYDUREON muss unter die Haut gespritzt werden und nicht in Vene oder Muskel.
- wenn Sie eine Erkrankung, verbunden mit schweren Problemen mit Ihrer Magenentleerung [einschließlich Gastroparese (Magenlähmung)] oder bei der Verdauung haben, wird die

- Anwendung von BYDUREON nicht empfohlen. BYDUREON verlangsamt die Magenentleerung, so dass Nahrung langsamer Ihren Magen passiert.
- Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie jemals unter einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) litten (siehe Abschnitt 4).
 - Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie zu schnell abnehmen (mehr als 1,5 kg wöchentlich), da dies möglicherweise nicht gut für Sie ist.
 - Es gibt nur wenig Erfahrung zur Anwendung von BYDUREON bei Patienten mit Nierenproblemen. Die Anwendung von BYDUREON ist nicht angezeigt, wenn Sie unter einer schweren Nierenerkrankung leiden oder Dialysepatient sind.
 - Es gibt keine Erfahrung zur Anwendung von BYDUREON bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Daher wird die Anwendung von BYDUREON bei Patienten dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Bei Anwendung von BYDUREON mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einschließlich Warfarin einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die Anwendung von BYDUREON zusammen mit Insulinen und anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes, die auf dieselbe Art wirken wie BYDUREON [z. B. Liraglutid und Byetta (Exenatide 2 x täglich)], wird nicht empfohlen.

Bei Anwendung von BYDUREON zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie können BYDUREON zu jeder beliebigen Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten anwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der BYDUREON-Behandlung Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergreifen. Es ist nicht bekannt, ob BYDUREON Ihr ungeborenes Kind schädigen kann. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind, wenn Sie denken, Sie könnten schwanger sein oder wenn Sie planen, schwanger zu werden, da BYDUREON während der Schwangerschaft und mindestens 3 Monate vor Beginn der Schwangerschaft nicht angewendet werden sollte.

Es ist nicht bekannt, ob BYDUREON in die Muttermilch gelangt. BYDUREON darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Wenn Sie BYDUREON in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff anwenden, kann es zu einer Unterzuckerung (Hypoglykämie) kommen. Eine Hypoglykämie kann Ihre Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigen. Bedenken Sie dies bitte in allen Situationen, in denen Sie sich und andere Personen einem Risiko aussetzen könnten (z. B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen).

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von BYDUREON

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. WIE IST BYDUREON ANZUWENDEN?

Wenden Sie BYDUREON immer genau nach Anweisung Ihres Arztes oder Ihrer Diabetesberaterin an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt, Ihrer Diabetesberaterin oder Ihrem Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

BYDUREON 2 mg ist 1 x wöchentlich zu injizieren. Die Injektion kann zu jeder beliebigen Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten durchgeführt werden.

Spritzen Sie BYDUREON unter die Haut (subkutane Injektion) Ihres Bauchs (Abdomen), Ihres Oberschenkels oder der Rückseite Ihres Oberarms.

Sie können jede Woche denselben Körperbereich zur Injektion nutzen, sollten dann aber die Injektionsstelle wechseln.

Überprüfen Sie Ihren Blutzuckerspiegel regelmäßig, dies ist besonders wichtig, wenn Sie gleichzeitig ein Sulfonylharnstoff-Arzneimittel nehmen.

Folgen Sie der Bedienungsanleitung für den Anwender, die diesem Umkarton ebenfalls beiliegt. In diesem wird erklärt, wie BYDUREON zu injizieren ist.

Vor der ersten Anwendung muss Ihnen Ihr Arzt, Ihr Apotheker oder Ihre Diabetesberaterin erklären, wie Sie BYDUREON anwenden.

Bevor Sie beginnen, überprüfen Sie, dass die Flüssigkeit in der Spritze klar und frei von Partikeln ist. Injizieren Sie die Suspension nach der Zubereitung nur, wenn diese weiß bis cremefarben ist und ein milchiges Aussehen hat. Sollten Klümpchen trockenen Pulvers an den Seiten oder am Boden der Durchstechflasche sichtbar sein, ist das Arzneimittel NICHT ausreichend vermischt. Schütteln Sie dann noch einmal kräftig bis alles gut vermischt ist.

BYDUREON ist unmittelbar nach dem Mischen von Pulver und Lösungsmittel zu injizieren.

Nehmen Sie für jede Injektion eine neue Injektionsnadel und entsorgen Sie diese immer nach der Anwendung.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie die volle Dosis BYDUREON erhalten haben:

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie die volle Dosis Ihres Arzneimittels erhalten haben, injizieren Sie keine weitere Dosis BYDUREON. Spritzen Sie erst nächste Woche wieder wie geplant.

Wenn Sie eine größere Menge von BYDUREON angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viel BYDUREON angewendet haben, benötigen Sie unter Umständen ärztliche Hilfe. Zu viel BYDUREON kann Übelkeit, Erbrechen, Schwindel oder Symptome einer Unterzuckerung hervorrufen (siehe Abschnitt 4).

Wenn Sie die Anwendung von BYDUREON vergessen haben

Wählen Sie einen beliebigen Wochentag, an dem Sie sich Ihr BYDUREON immer spritzen möchten. Sollten Sie die Injektion an diesem Tag vergessen haben, holen Sie Ihre Injektion nach, sobald Ihnen dieses Versäumnis aufgefallen ist. Sie können das nächste Mal wieder an Ihrem ursprünglich ausgewählten Wochentag injizieren, allerdings sollte zwischen beiden Injektionen mindestens ein Tag (24 Stunden) liegen. Sie können auch den von Ihnen gewählten Injektionstag wechseln. Spritzen Sie nicht 2 Injektionen an einem Tag.

Wenn Sie die Anwendung von BYDUREON abbrechen

Wenn Sie meinen, Sie sollten die Anwendung von BYDUREON abbrechen, sprechen Sie bitte zunächst mit Ihrem Arzt. Wenn Sie BYDUREON absetzen, kann dies Ihren Blutzuckerspiegel beeinflussen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt, Ihre Diabetesberaterin oder Ihren Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann BYDUREON Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Häufigkeiten der möglichen Nebenwirkungen, die unten aufgeführt werden, sind wie folgt definiert:

sehr häufig (betrifft mehr als 1 Anwender von 10)

häufig (betrifft 1 bis 10 Anwender von 100)

gelegentlich (betrifft 1 bis 10 Anwender von 1.000)

selten (betrifft 1 bis 10 Anwender von 10.000)

sehr selten (betrifft weniger als 1 Anwender von 10.000)

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Schwerwiegende allergische Reaktionen (Anaphylaxie) wurden bei Patienten, die ein Arzneimittel mit dem gleichen Wirkstoff wie BYDUREON erhielten, sehr selten berichtet.

Sie müssen sofort Ihren Arzt aufsuchen, wenn Sie folgende Symptome entwickeln:

- Geschwollenes Gesicht, Zunge oder Kehle
- Schluckbeschwerden
- Ausschlag und Atemnot

Über Fälle einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) wurde bei Patienten, die ein Arzneimittel mit dem gleichen wirksamen Bestandteil wie BYDUREON erhielten, selten berichtet. Eine Pankreatitis ist eine schwerwiegende, potentiell lebensbedrohende Erkrankung.

- Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie jemals unter einer Pankreatitis, Gallensteinen oder Alkoholismus litten oder sehr hohe Blutfett-Werte (Triglyceride) hatten. All dies kann Ihr Risiko, eine Pankreatitis zu bekommen oder wieder zu bekommen, erhöhen, unabhängig davon, ob Sie mit BYDUREON behandelt oder nicht behandelt werden.
- Rufen Sie Ihren Arzt an, falls Sie **starke und anhaltende** Bauchschmerzen, mit oder ohne Erbrechen, bekommen, da Sie eine Pankreatitis haben könnten.

Sehr häufige Nebenwirkungen von BYDUREON:

- Übelkeit (Übelkeit tritt am häufigsten bei Behandlungsbeginn auf, lässt aber bei den meisten Patienten im Laufe der Zeit nach)
- Erbrechen
- Durchfall oder Verstopfung
- Reaktionen an der Injektionsstelle

Wenn Sie Reaktionen an der Injektionsstelle (Rötung, Ausschlag oder Juckreiz) haben sollten, fragen Sie Ihren Arzt, ob er Ihnen etwas zur Linderung der Symptome empfehlen kann. Sie werden möglicherweise nach der Injektion einen kleinen Hubbel unter Ihrer Haut sehen oder fühlen, dieser sollte nach 4 bis 8 Wochen verschwinden. Sie sollten deshalb nicht mit der Behandlung aufhören.

- Unterzuckerung

Wenn BYDUREON zusammen mit einem Arzneimittel, das einen **Sulfonylharnstoff** enthält, angewendet wird, kann es zu Unterzuckerungen (Hypoglykämie, im Allgemeinen leicht bis mäßig) kommen. Die Dosis des Sulfonylharnstoffs muss möglicherweise reduziert werden, wenn Sie BYDUREON anwenden. Zeichen und Symptome einer Unterzuckerung können sein: Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwäche, Schwindel, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Hunger, Herzklopfen, Schwitzen und ein Gefühl der inneren Unruhe. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie Sie eine Unterzuckerung behandeln müssen.

Häufige Nebenwirkungen von BYDUREON:

- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Müdigkeit
- Schläfrigkeit
- Bauchschmerzen
- Blähungen
- Verdauungsstörung
- Aufstoßen
- Flatulenz
- Sodbrennen
- verminderter Appetit

BYDUREON kann Ihren Appetit, die Menge, die Sie essen und Ihr Gewicht verringern. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie zu schnell abnehmen (mehr als 1,5 kg wöchentlich), da dies möglicherweise nicht gut für Sie ist.

Zusätzlich wurden **einige weitere Nebenwirkungen** bei Patienten beobachtet, die mit einem Arzneimittel behandelt wurden, das denselben Wirkstoff wie BYDUREON enthält:

Häufig:

- Schwitzen

Gelegentlich:

- ungewohnter Geschmack im Mund

Selten:

- Angioödem (Anschwellen von Gesicht und Kehle)
- Überempfindlichkeit (Ausschlag, Juckreiz und schnelles Anschwellen des Halses, Gesichts, Mundes oder der Kehle)
- Verschlechterung der Nierenfunktion
- Dehydratation (Austrocknen), manchmal in Verbindung mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion
- Haarausfall
- Über eine Änderung der Blutgerinnung (Thromboplastinzeit) bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin wurde berichtet.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST BYDUREON AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem Verfalldatum nicht mehr anwenden. Dieses ist auf dem Etikett und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegeben.

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Die Packung kann vor Anbruch bis zu 4 Wochen bei bis zu 30 °C gelagert werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie die BYDUREON-Packung, wenn Sie eingefroren war.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was BYDUREON enthält

- Der Wirkstoff ist Exenatide. Jede Durchstechflasche enthält 2 mg Exenatide.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
- Im Pulver: Poly(glycolsäure-co-milchsäure) und Sucrose.
- Im Lösungsmittel: Carmellose-Natrium, Natriumchlorid, Polysorbat 20, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O und Wasser für Injektionszwecke.

Wie BYDUREON aussieht und Inhalt der Packung

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension.

Das Pulver ist weiß bis cremefarben; das Lösungsmittel ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche bzw. leicht bräunliche Lösung.

Jedes Einzeldosis-Set enthält eine Durchstechflasche mit 2 mg Exenatide Pulver, eine Fertigspritze mit 0,65 ml Lösungsmittel, ein Verbindungsstück für die Durchstechflasche und 2 Injektionsnadeln. Eine Nadel dient als Ersatz.

Es ist erhältlich in Packungsgrößen zu 4 Einzeldosis-Sets und 3 Packungen mit 4 Einzeldosis-Sets. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen angeboten.

Pharmazeutischer Unternehmer

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande.

Hersteller

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Gießen, Deutschland.

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: +32-(0) 2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

Eli Lilly ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34 91 663 50 00

France

Lilly France SAS
Tél.: +33-(0)1 55 49 34 34

Ireland

Eli Lilly and Co. (Ireland) Limited,
Tel: +353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39-055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: +32-(0) 2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46 (0) 8 737 88 00

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44-(0) 1256 315000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

BEDIENUNGSANLEITUNG FÜR DEN ANWENDER

Ihre Schritt für Schritt Anweisung

BYDUREON 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Wenn Sie Fragen zu BYDUREON haben

- Lesen Sie die **Antworten auf häufig gestellte Fragen**

Hilfreiche Hinweise

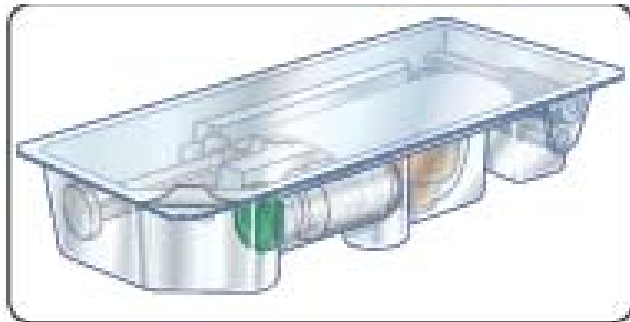
- Nehmen Sie sich Zeit.
- Folgen Sie dieser Bedienungsanleitung Schritt für Schritt.
- Planen Sie ausreichend Zeit ein, um alle Schritte ohne Unterbrechung durchführen zu können.
- Je häufiger Sie die Injektion durchgeführt haben, desto weniger Zeit werden Sie vermutlich dafür benötigen.

WICHTIG:

Lesen und befolgen Sie jeden Schritt dieser Bedienungsanleitung *bei jeder Anwendung* von BYDUREON sorgfältig. Lassen Sie keine Schritte aus. Lesen Sie außerdem die *Gebrauchsinformation* durch, die in der Packung enthalten ist.

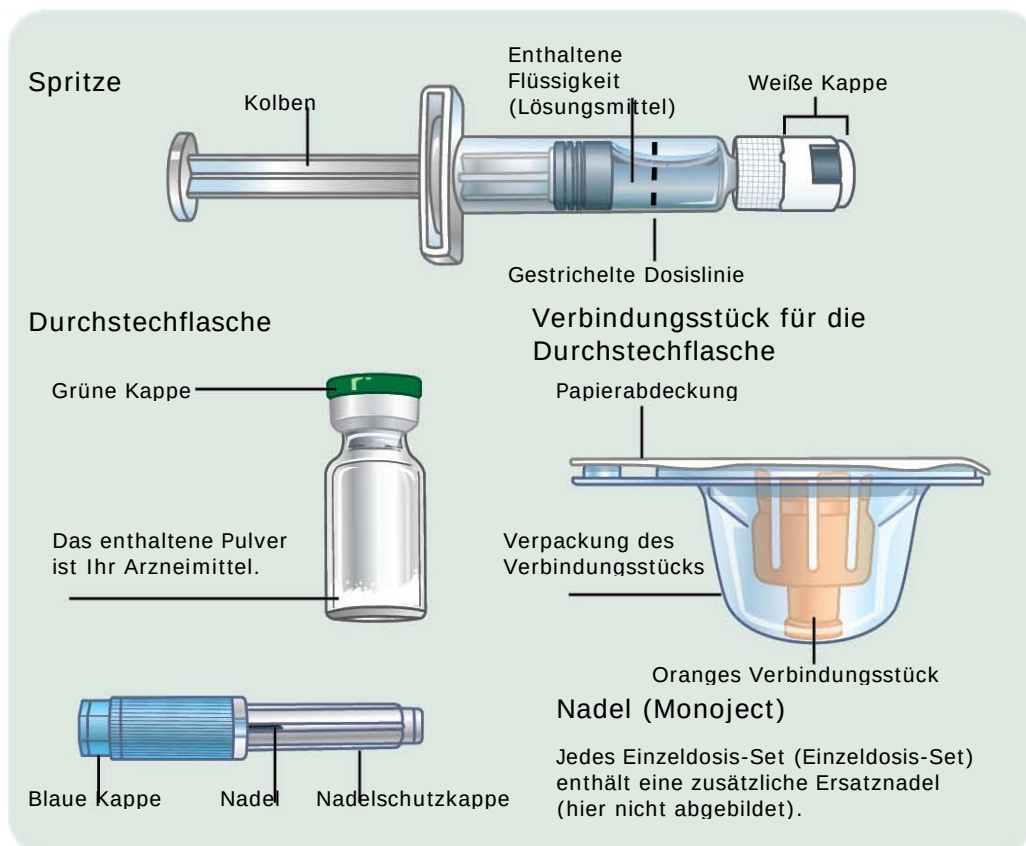
Überblick über die Bestandteile

- **Einzeldosis-Set**



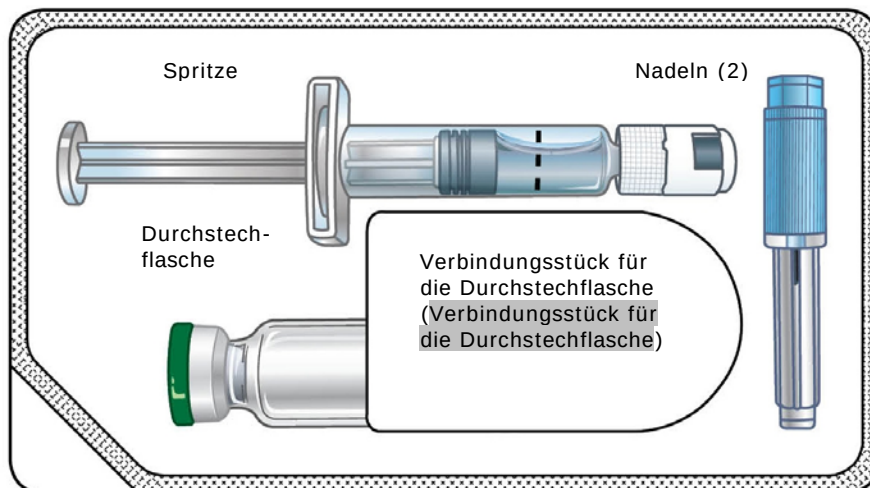
Bitte hier aufklappen, um zur detaillierten Ansicht zu gelangen.

Lassen Sie diese Seite aufgeklappt, so dass Sie sich bei den folgenden Schritten daran orientieren können.



Überblick über die Bestandteile

Einzeldosis-Set



Inhalt

Um die richtige Dosis zu injizieren, lesen Sie jedes Kapitel genau durch, damit Sie alle Schritte in der richtigen Reihenfolge durchführen.

Diese Bedienungsanleitung ist in folgende Kapitel unterteilt:

1. Vorbereitung
 2. Verbinden der Teile
 3. Vermischen des Arzneimittels und Füllen der Spritze
 4. Verabreichen (injizieren) des Arzneimittels
- Antworten auf häufig gestellte Fragen.

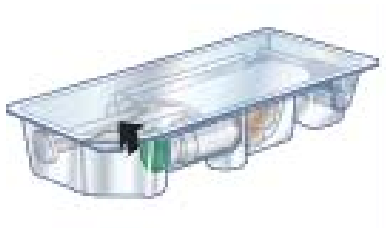
1. Vorbereitung

1a Nehmen Sie ein Einzeldosis-Set aus dem Kühlschrank.

Bereiten Sie die sichere Entsorgung der benutzten Nadeln und Spritzen vor. Legen Sie alles bereit, was Sie zur sicheren Entsorgung der gebrauchten Nadeln und Spritzen benötigen.

1b Waschen Sie Ihre Hände.

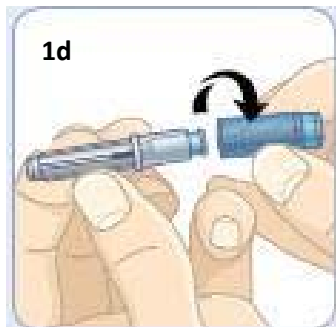
1c



Ziehen Sie zum Öffnen die Schutzfolie ab.

Nehmen Sie die Spritze heraus. Die Flüssigkeit in der Spritze sollte klar und frei von Partikeln sein. Möglicherweise sind Luftbläschen in der Flüssigkeit, dies ist normal.

Legen Sie die Nadel, das Verbindungsstück für die Durchstechflasche, die Durchstechflasche und die Spritze auf einer sauberen, flachen Oberfläche ab.



Nehmen Sie die Nadel in die Hand und drehen Sie die blaue Kappe ab.

Legen Sie die Nadel inkl. der Nadelschutzkappe ab. Die Nadel ist nun vorbereitet. Sie werden diese später benötigen.

Falls erforderlich, gibt es eine Ersatznadel.



Nehmen Sie die Durchstechflasche in die Hand.

Klopfen Sie die Durchstechflasche mehrmals leicht gegen eine feste Oberfläche, um das Pulver aufzulockern.



Entfernen Sie die grüne Kappe mit dem Daumen.

Stellen Sie die Durchstechflasche ab.

2. Verbinden der Teile



Nehmen Sie die Verpackung mit dem Verbindungsstück für die Durchstechflasche in die Hand und ziehen Sie das Schutzpapier ab. Berühren Sie nicht das orange Verbindungsstück in der Verpackung.

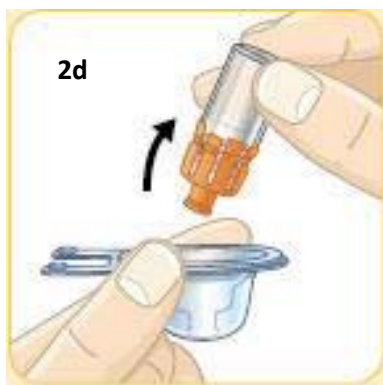


Nehmen Sie die Packung mit dem Verbindungsstück für die Durchstechflasche in die eine Hand.

Nehmen Sie die Durchstechflasche in die andere Hand.



Drücken Sie das obere Ende der Durchstechflasche fest in das orange Verbindungsstück hinein.



Nehmen Sie die Durchstechflasche mit dem nun fest verbundenen orangen Verbindungsstück aus der Verpackung.



So sollte die Durchstechflasche jetzt aussehen.

Stellen Sie die Durchstechflasche ab, sie wird später benötigt.



Nehmen Sie die Spritze in die Hand.

Fassen Sie mit der anderen Hand die weiße Kappe fest an den beiden grauen Quadraten.



Brechen Sie die weiße Kappe ab.

Drücken Sie dabei nicht den Kolben.

Brechen Sie die Kappe so ab, wie Sie ein Stöckchen brechen würden.

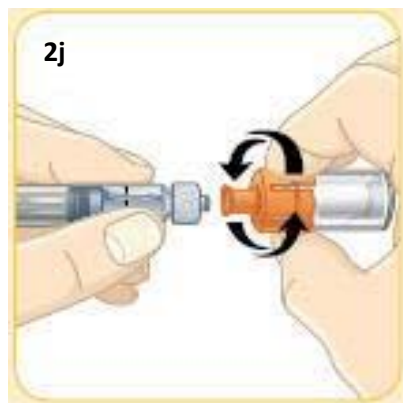


So sollte die abgebrochene Kappe aussehen.

Die Kappe wird nicht mehr benötigt und kann entsorgt werden.

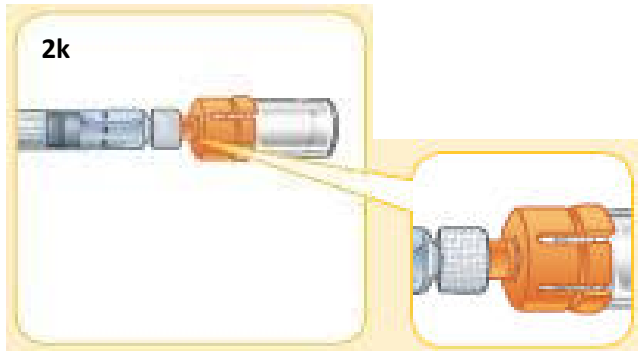


So sollte die Spritze nun aussehen.



Nehmen Sie nun die Durchstechflasche mit dem daran befestigten orangen Verbindungsstück in die Hand.

Schrauben Sie das orange Verbindungsstück auf die Spritze, bis beide Teile fest verbunden sind. Halten Sie beim Drehen das orange Verbindungsstück fest. Überdrehen Sie es nicht. Achten Sie darauf, dass der Kolben nicht gedrückt wird.



So sollten die Teile nach dem Verbinden aussehen.

3. Vermischen des Arzneimittels und Füllen der Spritze

WICHTIG:

In den nächsten Schritten mischen Sie das Arzneimittel und füllen die Spritze. Nach dem Vermischen des Arzneimittels muss dieses umgehend injiziert werden. Sie dürfen das zubereitete Arzneimittel nicht aufbewahren, um die Injektion zu einem späteren Zeitpunkt durchzuführen.



Drücken Sie mit dem Daumen den Kolben bis zum Stopp durch. Halten Sie den Kolben mit dem Daumen durchgedrückt.

Möglicherweise haben Sie das Gefühl, dass der Kolben ein wenig zurückdrückt.





Halten Sie den Kolben mit dem Daumen durchgedrückt und **schütteln Sie kräftig**. Schütteln Sie solange, bis die Flüssigkeit und das Pulver gut vermischt sind.

Machen Sie sich keine Gedanken, dass sich die Durchstechflasche ablösen könnte. Durch das orange Verbindungsstück ist die Durchstechflasche sicher an der Spritze befestigt.

Schütteln Sie kräftig, genauso wie Sie eine Flasche mit Essig- und Öl-Salatdressing schütteln würden.



Wenn das Arzneimittel gut durchgemischt ist, sollte es trüb aussehen.



Sollten Klümpchen trockenen Pulvers an den Seiten oder am Boden der Durchstechflasche sichtbar sein, ist das Arzneimittel **NICHT** ausreichend vermischt.

Schütteln Sie dann noch einmal kräftig, so dass alles gut vermischt ist.

Halten Sie beim Schütteln den Kolben mit dem Daumen durchgedrückt.

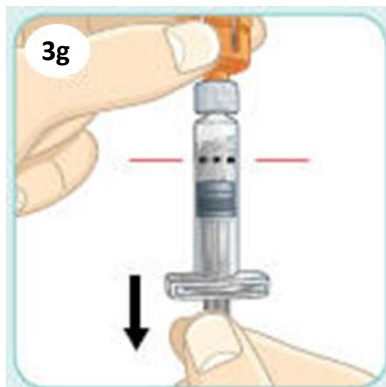


Halten Sie die Durchstechflasche jetzt so, dass die Spritze nach oben zeigt. Drücken Sie dabei den Kolben mit dem Daumen weiter bis zum Stopp durch, um den Kolben in Position zu halten.



Klopfen Sie mit der anderen Hand leicht gegen die Durchstechflasche. Halten Sie den Kolben weiterhin mit dem Daumen durchgedrückt, damit sich der Kolben nicht bewegen kann.

Das Klopfen sorgt dafür, dass das Arzneimittel an den Wänden der Durchstechflasche nach unten läuft. Mögliche Luftbläschen in der Flüssigkeit sind normal.



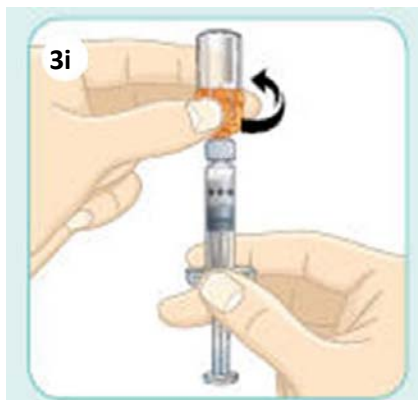
Ziehen Sie den Kolben über die schwarz gestrichelte Dosislinie hinaus nach unten.

Dadurch wird das Arzneimittel aus der Durchstechflasche in die Spritze gezogen. Möglicherweise treten Luftbläschen auf, was aber normal ist.

Unter Umständen kann etwas Flüssigkeit an den Seiten der Durchstechflasche zurückbleiben. Das ist ebenfalls normal.

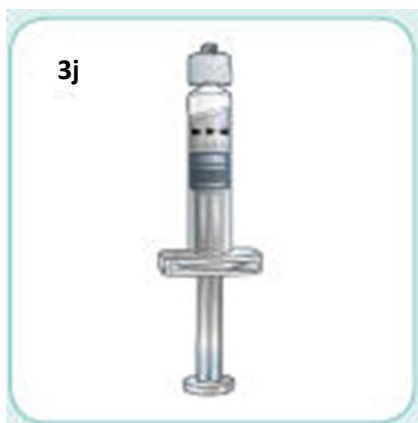


Halten Sie mit der einen Hand den Kolben so fest, dass sich dieser nicht bewegen kann.



Schrauben Sie mit der anderen Hand das orange Verbindungsstück ab.

Achten Sie nach dem Entfernen des Verbindungsstücks darauf, dass der Kolben nicht gedrückt wird.

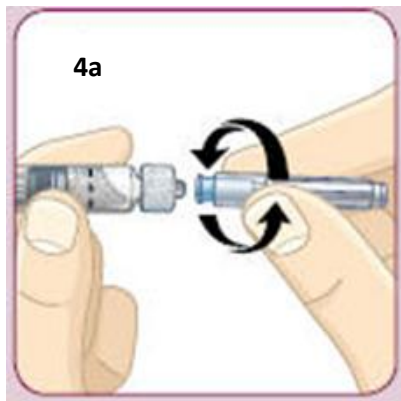


So sollte die Spritze nun aussehen.

4. Verabreichen (injizieren) des Arzneimittels

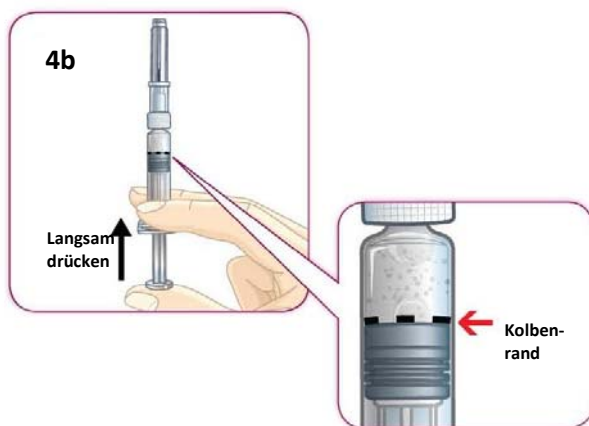
WICHTIG:

Lesen Sie die folgenden Schritte sorgfältig durch und sehen Sie sich die Abbildungen genau an. Dies wird Ihnen helfen, die korrekte Dosis Ihres Arzneimittels zu erhalten.



Schrauben Sie die Nadel auf die Spritze, bis diese fest sitzt. Entfernen Sie die Nadelschutzkappe noch nicht.

Achten Sie darauf, dass der Kolben nicht gedrückt wird.



Drücken Sie den Kolben langsam nach oben, so dass der obere graue Rand des Kolbens genau mit der schwarz gestrichelten Dosislinie abschließt.

Nehmen Sie dann den Daumen vom Kolben.

Es ist wichtig, an dieser Stelle den Kolben nicht weiter nach oben zu drücken, da sonst Ihr Arzneimittel austreten könnte und Sie dann nicht mehr die richtige Dosis erhalten.

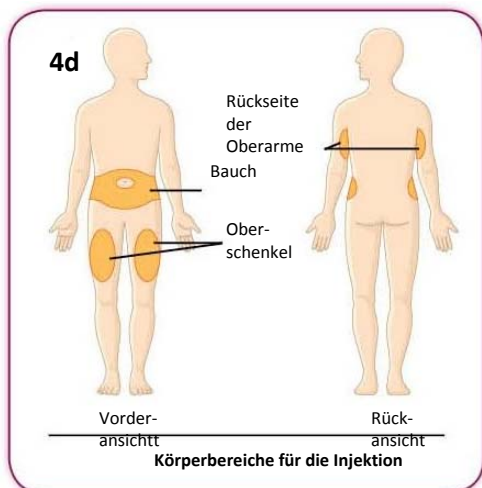


Der obere graue Rand des Kolbens muss genau auf der schwarz gestrichelten Dosislinie bleiben, während Sie die nachfolgenden Schritte durchführen. Nur so können Sie die korrekte Dosis des Arzneimittels erhalten.

WICHTIG:

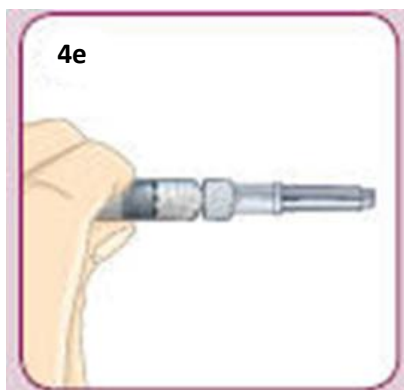
Einige Luftbläschen in der Mischung sind normal.

Die Luftbläschen schaden Ihnen nicht und beeinträchtigen auch nicht die Dosis.

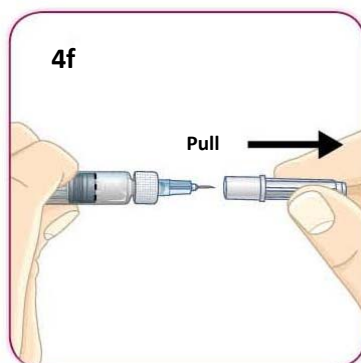


Sie können jede Dosis des Arzneimittels in Ihren Bauch (Abdomen), Ihren Oberschenkel oder die Rückseite Ihres Oberarmes injizieren.

Sie können jede Woche den gleichen Körperbereich zur Injektion nutzen. Sie müssen aber innerhalb dieses Bereichs die Injektionsstelle wechseln.



Halten Sie die Spritze nahe der schwarz gestrichelten Dosislinie.



Ziehen Sie die Nadelkappe gerade ab.
Nicht drehen.

Beachten Sie, dass Sie den Kolben dabei nicht drücken.

Wenn Sie die Kappe abziehen sind unter Umständen 1 oder 2 Tropfen der Arzneimittel-Flüssigkeit zu sehen. Dies ist normal.



Wenden Sie die von Ihrem medizinischen Fachpersonal empfohlene Injektionstechnik an. Denken Sie bitte daran: Sie müssen sich **BYDUREON** unmittelbar nach dem Vermischen injizieren.

Die Injektion erfolgt unter die Haut (subkutan). Um die volle Dosis zu injizieren, drücken Sie den Kolben mit dem Daumen bis zum Stopp durch.

Ziehen Sie die Nadel heraus.

Lesen Sie in der Gebrauchsinformation (Abschnitt 3) nach, was zu tun ist, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie die volle Dosis Ihres Arzneimittels erhalten haben.

4h Stecken Sie die Nadelschutzkappe wieder auf die Nadel. Entsorgen Sie die Spritze zusammen mit der noch befestigten Nadel entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes, Ihres Apothekers oder Ihrer Diabetesberaterin.

Sie brauchen keines der Teile aufzubewahren. Jedes Einzeldosis-Set beinhaltet alles Notwendige für Ihre 1 x wöchentliche Anwendung von BYDUREON.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

Sobald es Zeit für Ihre nächste wöchentliche Dosis ist, beginnen Sie erneut mit Schritt 1.

Antworten auf häufig gestellte Fragen

Wenn Sie eine Frage haben zu:

Wie schnell muss ich nach dem Vermischen injizieren

Vermischen des Arzneimittels

Luftbläschen in der Spritze

Befestigen der Nadel

Entfernen der Nadelschutzkappe

Kolben stimmt nicht mit schwarz gestrichelter Dosislinie überein

Kolben lässt sich bei der Injektion nicht herunterdrücken

Siehe Frage Nummer:

1

2

3

4

5

6

7

Antworten auf häufig gestellte Fragen

1. Wie schnell muss ich nach dem Vermischen injizieren?

Sie müssen **BYDUREON** sofort nach dem Vermischen injizieren. Falls Sie **BYDUREON** nicht sofort injizieren, bildet das Arzneimittel kleine Klümpchen in der Spritze. Diese Klümpchen können die Nadel bei der Injektion verstopfen (siehe Frage 7).

2. Wie kann ich mir sicher sein, dass das Arzneimittel gut vermischt ist?

Wenn das Arzneimittel gut vermischt ist, sollte es trüb aussehen. An den Seiten oder auf dem Boden der Durchstechflasche sollte kein trockenes Pulver erkennbar sein. Sollten Sie doch noch trockenes Pulver erkennen, müssen Sie nochmals kräftig schütteln und dabei den Kolben mit dem Daumen durchgedrückt halten. (Diese Frage bezieht sich auf die Schritte 3a bis 3d auf Seite X).

3. Ich bin bereit für die Injektion. Was ist zu tun, wenn ich Luftbläschen in der Spritze sehe?

Luftbläschen in der Spritze sind normal. Die Luftbläschen schaden Ihnen nicht und beeinträchtigen auch nicht die Dosis. **BYDUREON** wird unter Ihre Haut injiziert (subkutan). Bei dieser Art von Injektionen stellen Luftbläschen kein Problem dar.

4. Was ist zu tun, wenn ich beim Befestigen der Nadel Probleme habe?

Stellen Sie als erstes sicher, dass Sie die blaue Kappe entfernt haben. Dann schrauben Sie die Nadel auf die Spritze, bis diese fest sitzt. Um den Verlust von Arzneimittel zu vermeiden, achten Sie darauf, beim Befestigen der Nadel nicht auf den Kolben zu drücken. Weitere Informationen zu Injektionstechniken erhalten Sie von Ihrem Arzt.
(Diese Frage bezieht sich auf Schritt 4a).

5. Was ist zu tun, wenn ich beim Entfernen der Nadelschutzkappe Probleme habe?

Halten Sie die Spritze mit einer Hand nahe der schwarz gestrichelten Dosislinie fest. Mit der anderen Hand halten Sie die Nadelschutzkappe. Ziehen Sie die Nadelschutzkappe gerade ab. Drehen Sie sie nicht. (Diese Frage bezieht sich auf Schritt 4f auf Seite X).

6. Ich befinde mich bei Schritt 4c. Was ist zu tun, wenn die Oberseite des Kolbens über die schwarz gestrichelte Dosierungslinie hinaus gedrückt wurde?

Die schwarz gestrichelte Dosislinie zeigt die korrekte Dosierung an. Falls der obere graue Rand des Kolbens über die Linie hinaus gedrückt wurde, sollten Sie mit Schritt 4d fortfahren und sich die Injektion geben. Vor Ihrer nächsten Anwendung in einer Woche lesen Sie sich bitte nochmals die Schritte 3a bis 4h sorgfältig durch.

7. Was ist zu tun, wenn ich beim Injizieren den Kolben nicht ganz durchdrücken kann?

Dann ist die Nadel verstopft. Entfernen Sie die Nadel und verwenden Sie die Ersatznadel, die Ihrem Set beiliegt. Wählen Sie eine andere Injektionsstelle aus und fahren mit der Injektion fort.

Um herauszufinden wie Sie:

- die blaue Kappe der Nadel entfernen, siehe Seite X (Schritt 1d)
- die Nadel befestigen, siehe Seite X (Schritt 4a)
- die Nadelschutzkappe entfernen und sich die Injektion geben, siehe Seite X (Schritte 4f bis 4g).

Sollte sich der Kolben immer noch nicht durchdrücken lassen, ziehen Sie die Nadel heraus. Stecken Sie die Nadelschutzkappe wieder vorsichtig auf die Nadel. Lesen Sie in der Gebrauchsinformation (Abschnitt 3) nach, was zu tun ist, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie die volle Dosis Ihres Arzneimittels erhalten haben.

Um das Verstopfen der Nadel zu vermeiden, müssen Sie das Arzneimittel stets gut vermischen und sofort nach dem Vermischen injizieren.

BYDUREON muss nur 1 x wöchentlich angewendet werden.

Notieren Sie sich, dass Sie **BYDUREON** heute injiziert haben und tragen Sie sich im Kalender ein, wann Sie die nächste Injektion geben müssen.

Wo erhalten Sie weitere Informationen zu BYDUREON?

- **Fragen Sie Ihr medizinisches Fachpersonal.
Lesen Sie sorgfältig die Gebrauchsinformation.**

Diese Bedienungsanleitung für den Anwender wurde zuletzt genehmigt im